

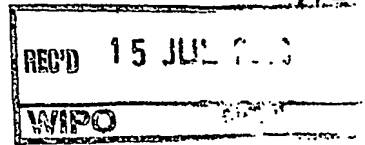
Rec'd PCT/PTG 22 DEC 2004

PCT/IB 03 / 02600

10/519418

16.06.03

# 证 明



本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 06 25

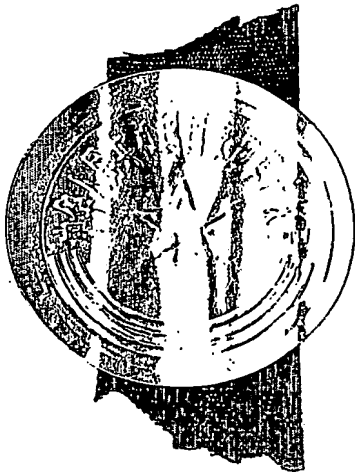
申 请 号： 02 1 21479.4

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 青防己碱与青防己碱化合物、合成和用途

申 请 人： 中国科学院上海药物研究所；瑟维尔实验室

发明人或设计人： 秦国伟；唐希灿；P·莱塔热；D-H·凯尼亚尔；P·勒纳尔



## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

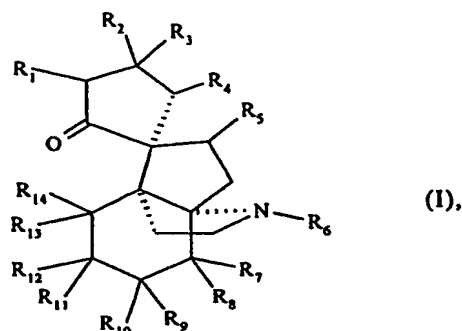
中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 景 川

1998 年 1 月 1 日

# 权 利 要 求 书

## 1、式(I)化合物:



其中

- $R_1$  和  $R_2$  各自代表氢原子或者一起构成另外的键,
- $R_3$  代表氢原子或烷氧基,
- $R_4$  代表氢原子或羟基、烷氧基、烷基羰基氧基或芳基羰基氧基,
- $R_5$  代表氢或卤原子,
- $R_6$  代表氢原子或烷基、烷基羰基或芳酰基,
- $R_7$  代表烷氧基,
- $R_8$  和  $R_9$  一起构成另外的键,

或者  $R_8$  和  $R_{13}$  一起构成硫醚桥, 且在这种情况下,  $R_9$  和  $R_{10}$  一起构成氧代基,  $R_{14}$  代表氯原子,

- $R_{10}$  代表烷氧基,
- $R_{11}$  代表羟基或烷氧基,
- $R_{12}$  代表氢原子,

或者  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起构成氧代、肟基或 O-烷基-肟基,

- $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自代表氢原子或者一起构成氧代基,

其条件是式(I)化合物不能代表:

- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮] (青防己碱)
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS,

- 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(4S, 5S)-4-羟基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-苯甲酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮] (青防己次碱)
  - 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]
  - 螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]

- 螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮],

应理解的是,

- “烷基”表示含有 1 至 6 个碳原子的烷基, 其可以是直链或支链的,
- “烷氧基”表示含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基, 其可以是直链或支链的,
- “芳氧基”表示其中的芳基部分代表苯基或萘基的芳氧基,
- “芳酰基”表示其中的芳基部分代表苯基或萘基的芳基羰基,

其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐。

2、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中一方面  $R_1$  和  $R_2$  以及另一方面  $R_8$  和  $R_9$  一起构成另外的键。

3、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中  $R_3$ 、 $R_7$  和  $R_{10}$  各自代表甲氧基。

4、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中  $R_4$  代表羟基、乙酰氧基或苯甲酰氧基。

5、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中  $R_5$  代表氯原子。

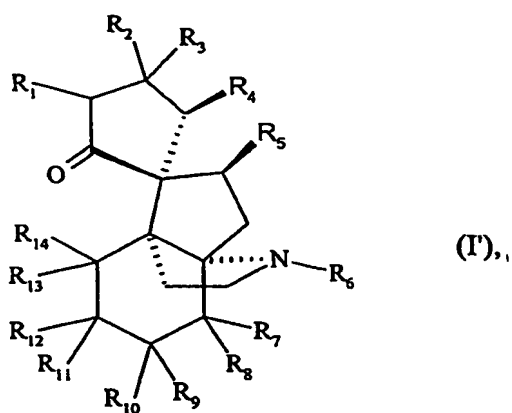
6、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中  $R_6$  代表甲基或乙基。

7、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中  $R_6$  代表氢原子。

8、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起构成氧代基。

9、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中  $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自代表氢原子。

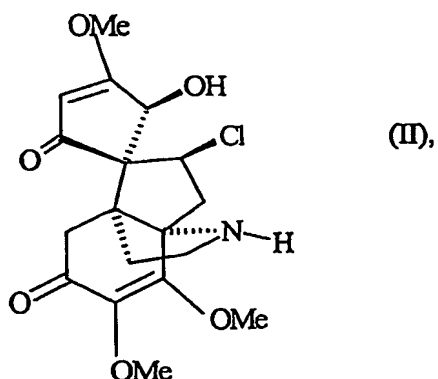
10、根据权利要求 1 的式(I)化合物, 具有如式(I')所示构型:



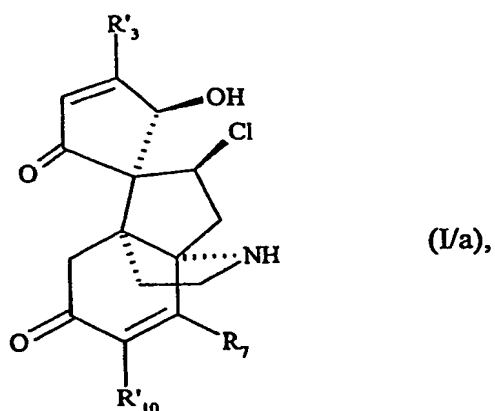
其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐。

11、根据权利要求 1 的式(I)化合物、其对映体及其与可药用酸或碱的加成盐，这些化合物是螺[(4S, 5S)-4-(乙氧羰基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-(乙氧羰基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-丙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮肟]、螺[(4S, 5S)-3, 4-二甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-2, 3, 3a, 7a-四氢-4H, 5H-茚-4, 5-二酮]、螺[(5S)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2, 4-二氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-7-甲氧基-8-硫杂双环[2.2.1]-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H, 6H-茚-5, 6-二酮]。

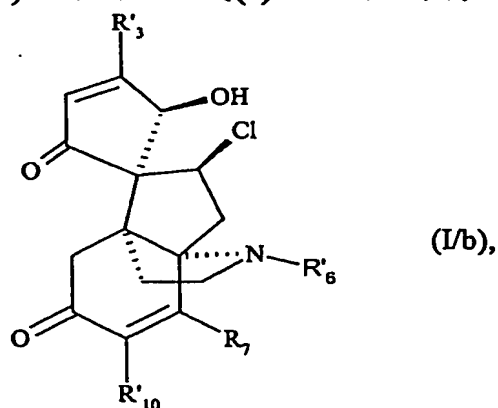
12、制备根据权利要求 1 的式(I)化合物的方法，其特征在于使用式(II)化合物作为原料：



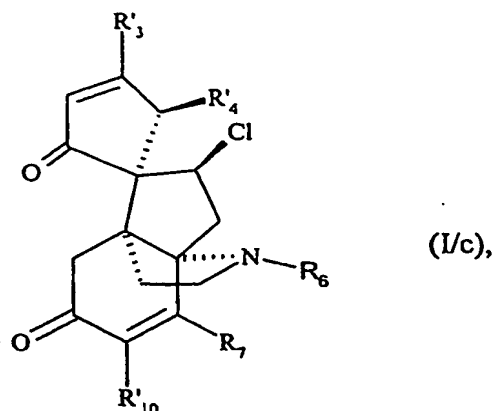
式(II)化合物依次与脱甲基化剂和烷基化剂作用, 得到式(I/a)化合物—式(I)化合物的特例:



其中  $R'_3$  和  $R'_{10}$  各自代表烷氧基,  $R_7$  如式(I)所定义, 式(I/a)化合物可以在还原介质中与式  $R_{15}CHO$  化合物 (其中  $R_{15}$  代表烷基) 作用, 得到式(I/b)化合物—式(I)化合物的特例:



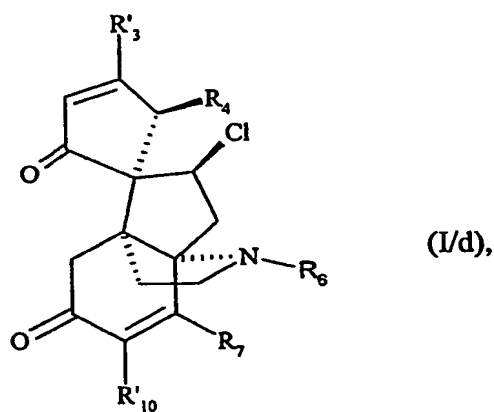
其中  $R'_3$ 、 $R_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义,  $R'_6$  代表烷基, 式(II)、(I/a)或(I/b)化合物可以与式  $(R_{16}CO)_2O$  化合物 (其中  $R_{16}$  代表烷基或芳基) 作用, 得到式(I/c)化合物—式(I)化合物的特例:



(I/c),

其中  $R'_3$ 、 $R'_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义， $R_6$  如式(I)所定义， $R'_4$  代表羟基、烷基羰基氧基或芳基羰基氧基，

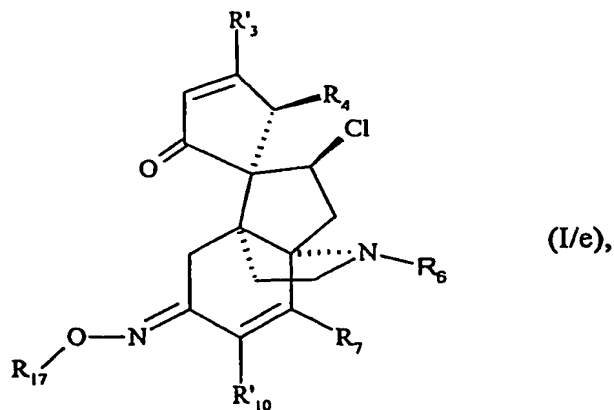
或者式(II)、(I/a)、(I/b)或(I/c)化合物可以与式  $E-R_{15}$  化合物（其中  $R_{15}$  代表烷基，E 代表离去基团如卤原子或甲苯磺酰基）作用，得到式(I/d)化合物一式(I)化合物的特例：



(I/d),

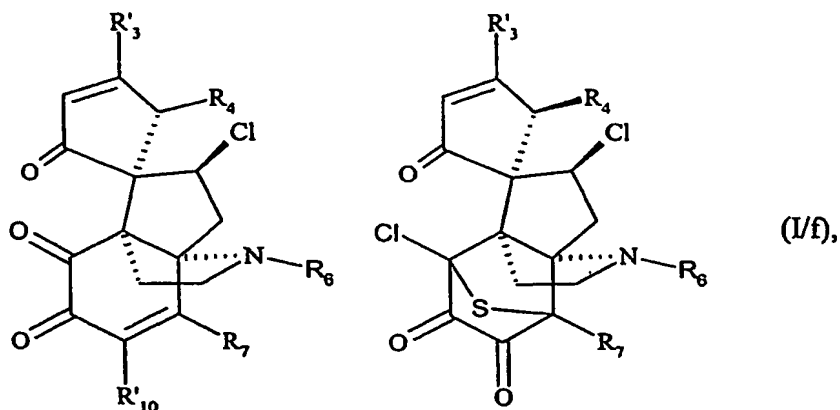
其中  $R'_3$ 、 $R_6$ 、 $R'_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义， $R_4$  如式(I)所定义，

式 (I/d) 化合物可以与式  $R_{17}ONH_2$  化合物（其中  $R_{17}$  代表氢原子或烷基）作用，得到式(I/e)化合物一式(I)化合物的特例：

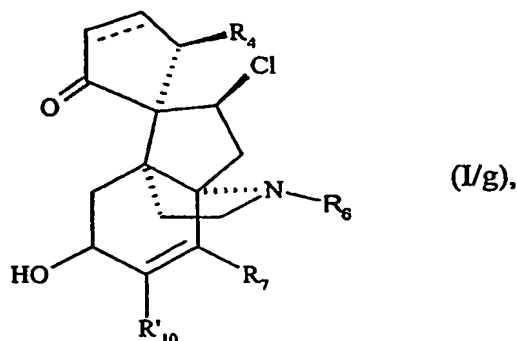


(I/e),

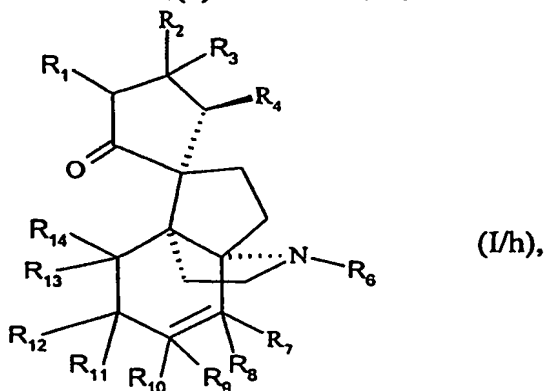
其中  $R'_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R'_{10}$  和  $R_{17}$  如前文所定义，  
或者式(I/d)化合物可以与  $\text{SOCl}_2/\text{DMF}$  作用，得到式(I/f)化合物一式(I)化合物的特例：



其中  $R'_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义，  
或者式(I/d)化合物可以与还原剂如  $\text{LiAlH}_4$  作用，得到式(I/g)化合物一式(I)化合物的特例：



其中  $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义，符号...表示该键可以是单键或双键，  
或者式(I/d)、(I/e)、(I/f)或(I/g)化合物可以在 AIBN 的存在下与  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  作用，得到式(I/h)化合物一式(I)化合物的特例：





其中 R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 如前文所定义，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> 和 R<sub>14</sub> 如式(I)所定义，

式(I/a)至(I/h)化合物构成全体本发明化合物，它们可以按照常规分离工艺加以纯化，如果需要的话转化为它们与可药用酸或碱的加成盐，且合适的话按照常规分离工艺分离为它们的异构体。

13、药物组合物，包含至少一种根据权利要求 1 至 11 中任一项的式(I)化合物或其与可药用酸或碱的加成盐以及一种或多种可药用赋形剂。

14、根据权利要求 13 的药物组合物，用于制备治疗与脑老化和神经变性疾病有关的记忆缺陷如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆的药物。

15、青防己碱和/或青防己碱化合物在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的记忆缺陷，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

16、根据权利要求 15 的青防己碱在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的记忆缺陷，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

17、根据权利要求 15 的青防己碱化合物在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的记忆缺陷，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

18、根据权利要求 15 的螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]（青防己碱）、螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-环戊烷-1-

酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酚]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-苯甲酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮] (青防己次碱)、螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]或螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]在制备药物组合物中的用途, 该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的记忆缺陷, 例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

19、药物组合物, 包含青防己碱或青防己碱化合物以及一种或多种可药用赋形剂, 该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的记忆缺陷, 例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

## 说 明 书

### 青防己碱与青防己碱化合物、合成和用途

蝙蝠葛(*Menispermum dauricum*)是一种木样的攀缘植物,长达十米以上,广泛分布在中国的北部、东北和东部(“全国中草药汇编”编写组(Editorial Board),“全国中草药汇编(National Collective Data of Chinese Traditional and Herbal Medicines)”,人民卫生出版社,第一版(中文),1975, p.105)。干燥的根茎称为北豆根(*Rhizoma Menispermii*),是中药的一部分,现已作为镇痛剂和退热剂被官方收录在中国药典中(中华人民共和国药典委员会,2000)。

蝙蝠葛的有效成分主要是生物碱(粗提物的1至2%)。已经分离和表征了大量具有各种结构的生物碱,例如双苄基异喹啉、氧化异阿朴啡、阿朴啡、原阿朴啡、吗啡烷等等。

已经纯化了大量生物碱,并研究了它们的药理学性质。例如,蝙蝠葛碱是根茎的主要生物碱成分,已经发现具有心血管系统活性和抗炎性质。它在临床上已被用于治疗心律失常的患者。

山豆根苏林碱(dahurisoline)是另一种具有双苄基异喹啉结构的生物碱,表现出肌肉松弛作用(Liu Chang-Xiao等,“Modern Research and Application of Chinese Medicinal Plants”,Hong Kong Medical Publisher,第一版(英文),2000, p.480)。

青防己碱(acutumine)是根茎的次要生物碱成分,发现于1967年,因含有氯原子而具有特殊的特性(Tomita, M.等, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*(化学与药学公报),1971, 19(4), p.770)。我们现在已经发现,青防己碱在动物实验模型中具有记忆认知促进性能。

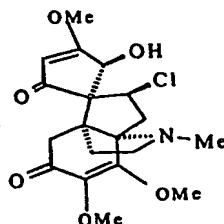
由预期寿命延长所带来的人口老化引起与正常脑老化或发生在神经变性疾病如阿尔茨海默氏病的过程中的病理性脑老化有关的认知疾病大大增加。

当今用于治疗与衰老有关的认知疾病的大多数物质通过促进中枢胆碱

能系统而发挥作用——在乙酰胆碱酯酶抑制剂（他克林、多奈哌齐（donepezil））和胆碱能激动剂（奈非西坦）的情况下直接促进，或者在精神功能改善剂（nootropic agents）（吡拉西坦、普拉西坦）和脑血管舒张剂（长春西汀）的情况下间接促进。

因此尤为重要是合成新颖的化合物，它们能够对抗与衰老有关的认知疾病和/或改善认知过程。

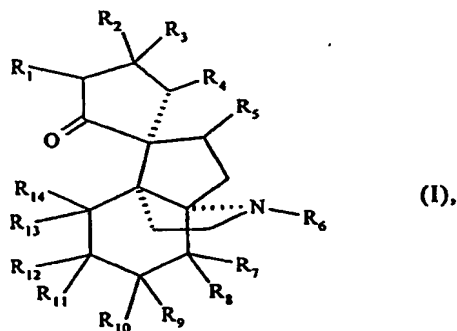
本发明一方面涉及青防己碱



和/或青防己碱化合物在记忆

认知疾病中的用途，另一方面涉及在相同领域具有尤为有价值的药理学性质的新化合物的合成。

本发明更具体涉及式(I)化合物：



其中

- $R_1$  和  $R_2$  各自代表氢原子或者一起构成另外的键，
- $R_3$  代表氢原子或烷氧基，
- $R_4$  代表氢原子或羟基、烷氧基、烷基羰基氧基或芳基羰基氧基，
- $R_5$  代表氢或卤原子，
- $R_6$  代表氢原子或烷基、烷基羰基或芳酰基，
- $R_7$  代表烷氧基，
- $R_8$  和  $R_9$  一起构成另外的键，
- 或者  $R_8$  和  $R_{13}$  一起构成硫醚桥，且在这种情况下， $R_9$  和  $R_{10}$  一起构成氧代基， $R_{14}$  代表氯原子，

- $R_{10}$  代表烷氧基,
- $R_{11}$  代表羟基或烷氧基,
- $R_{12}$  代表氢原子,  
或者  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起构成氧代、肟基或 O-烷基-肟基,
- $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自代表氢原子或者一起构成氧代基,

其条件是式(I)化合物不能代表:

- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮] (青防己碱)
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-苯甲酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-

- 甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮] (青防己次碱 (acutumidine) )
- 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮],

应理解的是,

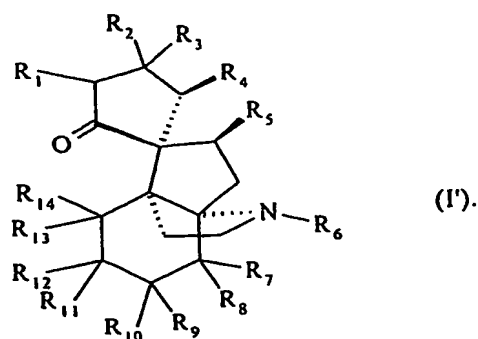
- “烷基”表示含有 1 至 6 个碳原子的烷基, 其可以是直链或支链的,
- “烷氧基”表示含有 1 至 6 个碳原子的烷氧基, 其可以是直链或支链的,
- “芳氧基”表示其中的芳基部分代表苯基或萘基的芳氧基,
- “芳酰基”表示其中的芳基部分代表苯基或萘基的芳基羰基,

还涉及其对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐。

在可药用酸中, 可以不加任何限制地提到盐酸、氢溴酸、硫酸、膦酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、甲磺酸、樟脑酸、草酸等。

在可药用碱中, 可以不加任何限制地提到氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、叔丁胺等。

本发明的式(I)化合物的优选构型如式(I')所示:



优选的本发明化合物是其中一方面  $R_1$  和  $R_2$  以及另一方面  $R_8$  和  $R_9$  一起构成另外的键的式(I)化合物。

本发明式(I)化合物的  $R_3$ 、 $R_7$  和  $R_{10}$  基团的优选含义是甲氧基。

有利的是  $R_4$  代表羟基、乙酰氧基或苯甲酰氧基。

非常优选  $R_5$  代表氯原子。

$R_6$  更具体代表甲基或乙基或氢原子。

本发明优选涉及其中  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起构成氧代基的式(I)化合物。

更特别地,  $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自代表氢原子。

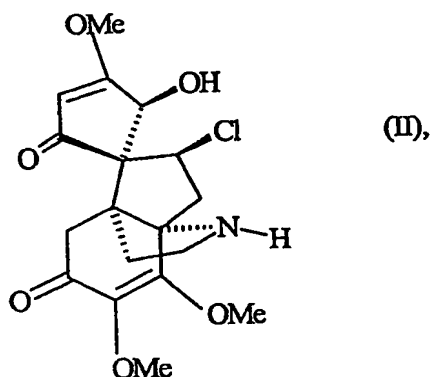
本发明更有利地涉及如下式(I)化合物:

- 螺[(4S, 5S)-4-(乙氧羰基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-(乙氧羰基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-丙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-3, 4-二甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-2, 3, 3a, 7a-四氢-4H, 5H-茚-4, 5-二酮]
- 螺[(5S)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]

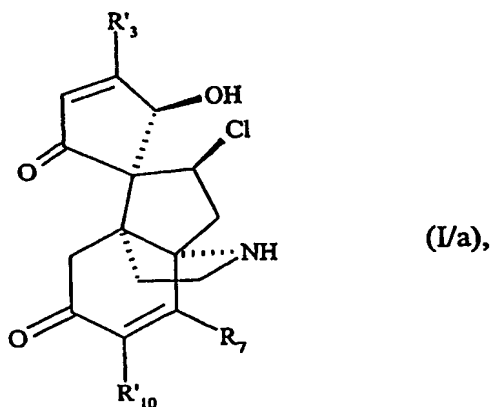
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酚]
- 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2, 4-二氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-7-甲氧基-8-硫杂双环[2.2.1]-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H, 6H-茚-5, 6-二酮]。

本发明的优选化合物的对映体和非对映异构体及其与可药用酸或碱的加成盐构成了本发明的整体。

本发明还涉及式(I)化合物的制备方法，该方法的特征在于使用式(II)化合物（青防己次碱）作为原料：



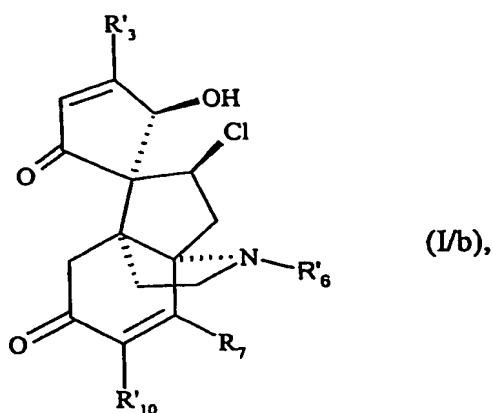
式(II)化合物依次与脱甲基化剂和烷基化剂作用，得到式(I/a)化合物一式(I)化合物的特例：



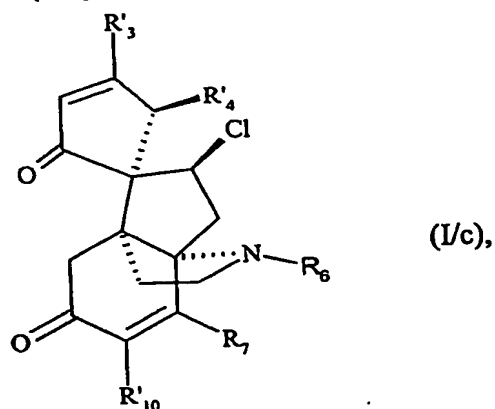
其中 R'3 和 R'10 各自代表烷氧基，R7 如式(I)所定义，

式(I/a)化合物可以在还原介质中与式 R15CHO 化合物（其中 R15 代表烷基）作用，得到式(I/b)化合物一式(I)化合物的特例：

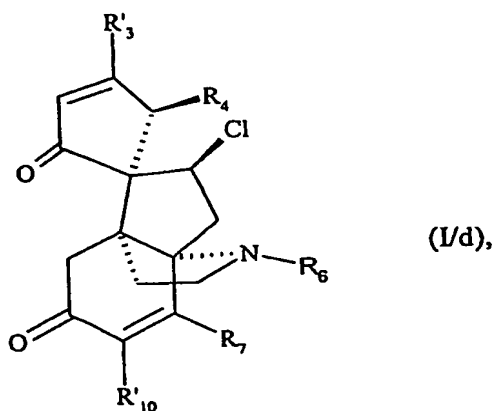




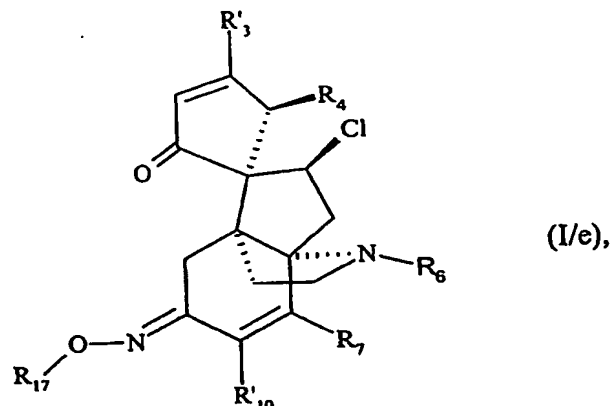
其中  $R'_3$ 、 $R_7$  和  $R'_10$  如前文所定义， $R'_6$  代表烷基，  
式(II)、(I/a)或(I/b)化合物可以与式  $(R_{16}CO)_2O$  化合物（其中  $R_{16}$  代表烷基  
或芳基）作用，得到式(I/c)化合物一式(I)化合物的特例：



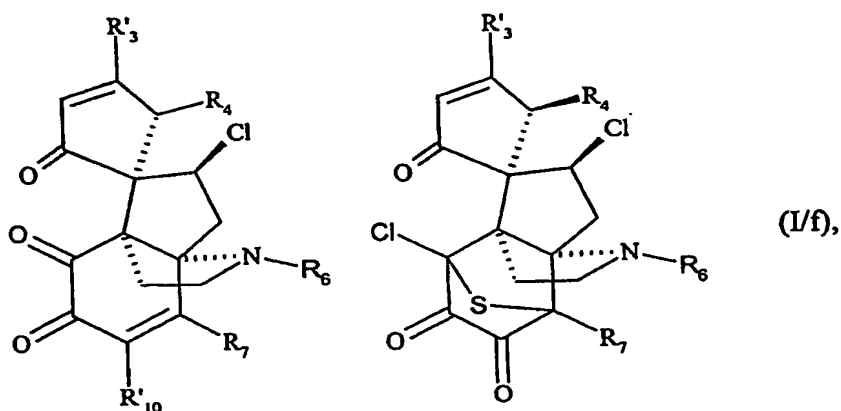
其中  $R'_3$ 、 $R_7$  和  $R'_10$  如前文所定义， $R_6$  如式(I)所定义， $R'_4$  代表羟基、烷  
基羰基氧基或芳基羰基氧基，  
或者式(II)、(I/a)、(I/b)或(I/c)化合物可以与式  $E-R_{15}$  化合物（其中  $R_{15}$  代表  
烷基， $E$  代表离去基团如卤原子或甲苯磺酰基）作用，得到式(I/d)化合物一  
式(I)化合物的特例：



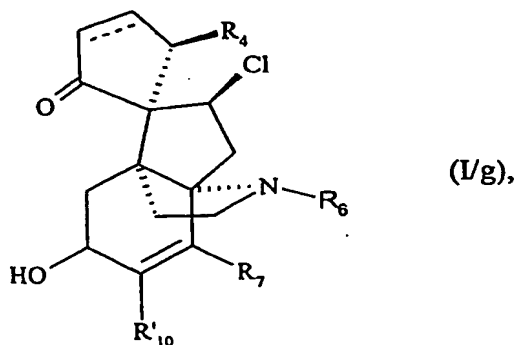
其中  $R'_3$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义， $R_4$  如式(I)所定义，  
式(I/d)化合物可以与式  $R_{17}ONH_2$  化合物（其中  $R_{17}$  代表氢原子或烷基）  
作用，得到式(I/e)化合物—式(I)化合物的特例：



其中  $R'_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R'_{10}$  和  $R_{17}$  如前文所定义，  
或者式(I/d)化合物可以与  $SOCl_2/DMF$  作用，得到式(I/f)化合物—式(I)化  
合物的特例：

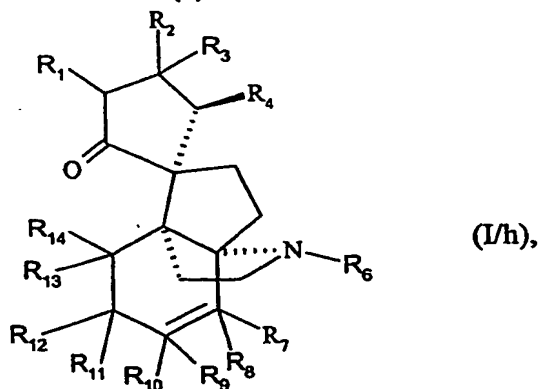


其中  $R'_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义，  
或者式(I/d)化合物可以与还原剂如  $LiAlH_4$  作用，得到式(I/g)化合物—式(I)  
化合物的特例：



其中  $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$  和  $R'_{10}$  如前文所定义，符号  $\dots$  表示该键可以是单键或双键，

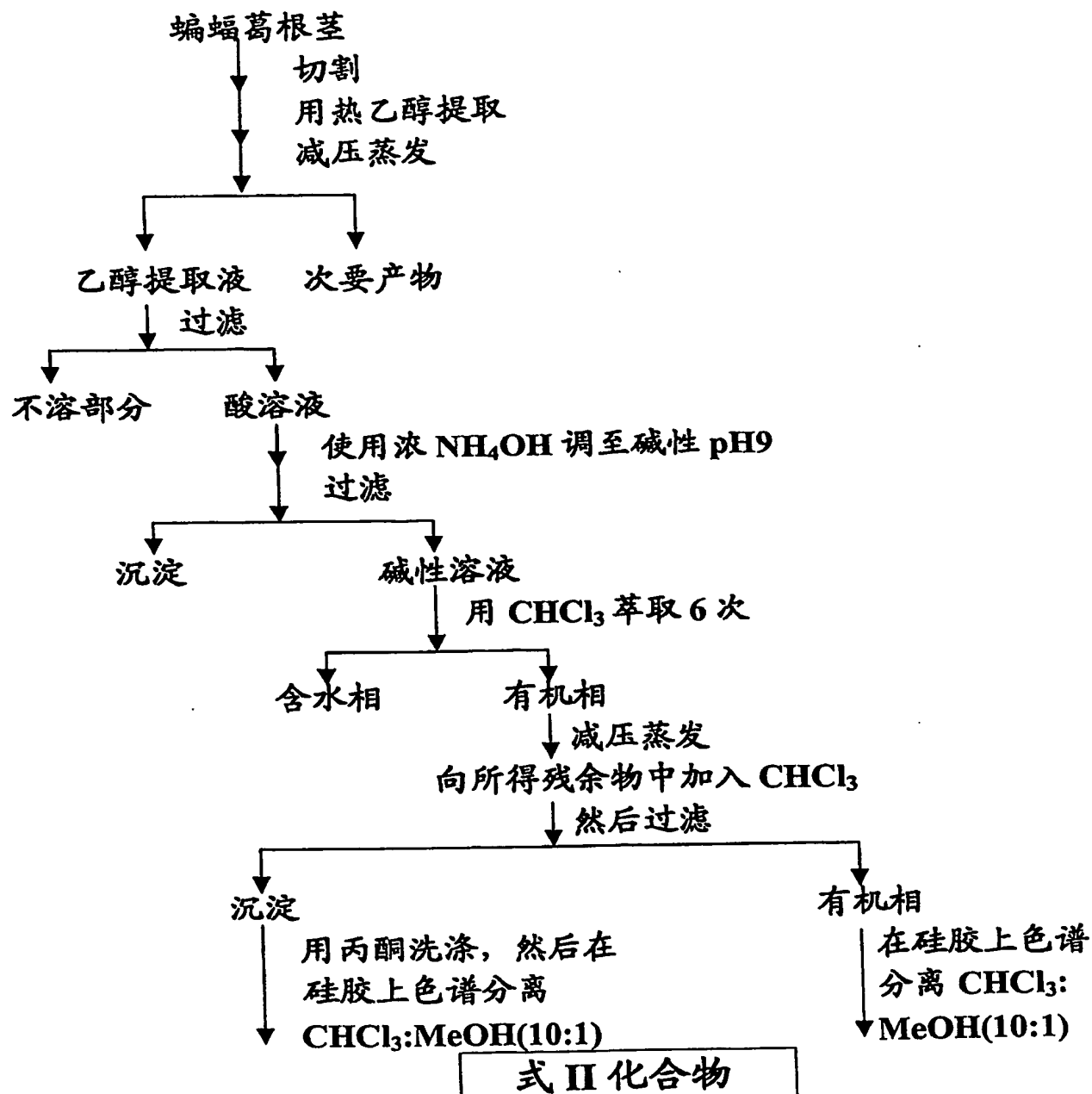
或者式(I/d)、(I/e)、(I/f)或(I/g)化合物可以在 AIBN 的存在下与  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  作用，得到式(I/h)化合物一式(I)化合物的特例：



其中  $R_4$ 、 $R_6$  和  $R_7$  如前文所定义， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  如式(I)所定义，

式(I/a)至(I/h)化合物构成全体本发明化合物，它们可以按照常规分离工艺加以纯化，如果需要的话转化为它们与可药用酸或碱的加成盐，且合适的话按照常规分离工艺分离为它们的异构体。

本领域技术人员可以按照方案1的程序提取蝙蝠葛的根茎而获得式(II)化合物：



### 方案 1: 式 II 化合物的提取

本发明化合物除了是新颖的以外, 它们还具有促进认知过程的性能, 这使它们可用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的认知缺陷, 例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病 (Pick's disease)、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

本发明还涉及药物组合物, 包含至少一种式(I)化合物作为活性成分以及一种或多种适当的惰性无毒赋形剂。

此外，申请人发现青防己碱和/或青防己碱化合物具有记忆认知促进性质。

本发明因此还涉及青防己碱和/或青防己碱化合物在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的认知缺陷，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

更特别地，本发明涉及青防己碱和/或青防己碱化合物在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的认知缺陷，这些化合物例如：

- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮] (青防己碱)
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]

- 螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-苯甲酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮] (青防己次碱)
- 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]
- 螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]。

本发明的有利方面涉及青防己碱在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的认知缺陷。

本发明的另一特别有利的方面涉及下列化合物在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的认知缺陷：  
 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-

羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-(苯甲酰氧基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-苯甲酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-乙酰基-环戊烷-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮] (青防己次碱)、螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]、螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]和螺[(5S)-2-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1H-吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]。

本发明还涉及药物组合物, 包含青防己碱或其化合物以及一种或多种可药用赋形剂, 该药物组合物用于治疗与脑老化和神经变性疾病有关的认知缺陷, 例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、皮克病、科尔萨科夫精神病和额叶与皮质下痴呆。

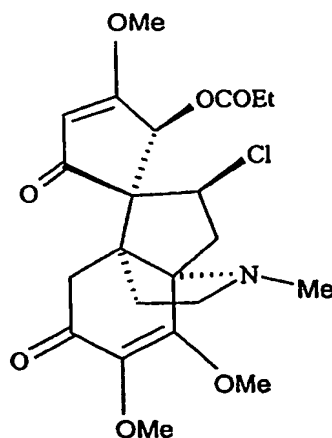
在根据本发明的药物组合物中, 可以更特别地提到适合于口服、肠胃外(静脉内或皮下)或经鼻给药的那些, 剂型为片剂或糖锭剂、舌下片、明胶胶囊剂、锭剂、栓剂、霜剂、软膏剂、皮肤凝胶剂、可注射制剂、可饮用悬浮剂等。

有用的剂量可以因疾病的性质与严重程度、给药途径和患者的年龄与体重而异。每天的剂量从 0.01mg 至 1g 不等, 分一次或多次给药。

下列实施例阐述本发明但决不限之。

**实施例 1:** 螺[(4S, 5S)-4-(乙氧羰基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢

## -5H-茛-5-酮]



**步骤 A:** 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]

将 1g 式(II)化合物溶于 HCOOH (10ml), 在 40-50°C 下与 10ml 甲醛搅拌 4 小时。然后将反应混合物用 NH<sub>4</sub>OH 调至碱性, 直至 pH 为 8-9。滤出所生成的白色沉淀, 然后用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 干燥, 得到标题化合物。

**步骤 B:** 螺[(4S, 5S)-4-(乙氧羰基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]

将 1g 步骤 A 所得化合物溶于 CHCl<sub>3</sub> 与 DMF。然后滴加 2ml 丙酸酐, 将反应混合物搅拌过夜。然后加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液, 直至 pH 为 8-9, 反应混合物用 CHCl<sub>3</sub> 萃取。蒸发除去溶剂后, 所得残余物经过硅胶色谱法纯化(CHCl<sub>3</sub>:Me<sub>2</sub>CO/20:11), 得到标题化合物。

**熔点:** 156-158°C

**元素微分析:**

	C	H	N
计算值%:	58.21	6.22	3.09
实测值%:	58.00	6.27	3.03

**实施例 2:** 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-乙基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茛-5-酮]

将 50mg 式(II)化合物溶于 HCOOH (0.5ml), 在 40-50°C 下与 0.5ml 乙



醛搅拌 6 小时。然后将反应混合物用  $\text{NH}_4\text{OH}$  调至碱性，直至 pH 为 8-9，混合物用  $\text{CHCl}_3$  萃取。蒸发除去溶剂后，所得残余物经过硅胶色谱法纯化 ( $\text{CHCl}_3:\text{Me}_2\text{CO}/2:1$ )，得到标题化合物。

熔点: 156-158°C

元素微分析:

	C	H	N
计算值%:	58.32	6.31	3.40
实测值%:	57.98	6.31	3.09

实施例 3: 螺[(4S, 5S)-4-(乙氧羰基)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-丙酰基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]

将 1g 式(II)化合物溶于 N, N-二甲氨基吡啶与 2ml  $\text{CHCl}_3$ 。然后滴加 2ml 乙酸酐，将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。然后加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液，直至 pH 为 8-9，反应混合物用  $\text{CHCl}_3$  萃取。蒸发除去溶剂后，所得残余物经过硅胶色谱法纯化 ( $\text{CHCl}_3:\text{Me}_2\text{CO}/20:11$ )，得到标题化合物。

熔点: 166-168°C

元素微分析:

	C	H	N
计算值%:	58.12	6.09	2.82
实测值%:	57.55	6.03	2.72

实施例 4: 螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]

在 70-80°C 下，将 1g 实施例 1 步骤 A 所得化合物在 15ml 乙醇中与 1g 羟胺搅拌 4 小时。然后加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液，直至 pH 为 8-9，反应混合物用  $\text{CHCl}_3$  萃取。蒸发除去溶剂后，所得残余物经过硅胶色谱法纯化 ( $\text{CHCl}_3:\text{Me}_2\text{CO}/3:1$ )，得到白色固体形式的标题化合物。

熔点: 211-213°C

元素微分析:

	C	H	N
计算值%:	55.27	6.10	6.79

实测值%: 55.17 5.79 7.46

**实施例 5:** 螺[(4S, 5S)-3, 4-二甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]

将实施例 1 步骤 A 所得化合物(200mg)溶于 DMSO, 在环境温度下与 100mg NaOH 和 1ml CH<sub>3</sub>I 搅拌 20 分钟。然后将反应混合物用 5ml 水稀释, 再用 CHCl<sub>3</sub> 稀释。萃取和蒸发除去溶剂后, 所得残余物经过硅胶色谱法纯化(CHCl<sub>3</sub>:MeOH/20:1), 得到标题化合物的白色针状物。

**熔点:** 165-167°C

**元素微分析:**

	C	H	N
计算值%:	57.32	6.36	3.40
实测值%:	57.18	6.38	3.86

**实施例 6:** 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-2, 3, 3a, 7a-四氢-4H, 5H-茚-4, 5-二酮]

将实施例 1 步骤 A 所得化合物(30mg)溶于 SOCl<sub>2</sub>, 在 85°C 下与 DMF (催化剂) 搅拌 30 分钟。粗反应混合物经过硅胶色谱法纯化(CHCl<sub>3</sub>:Et<sub>2</sub>O/10:1), 得到标题化合物。

**熔点:** 152-154°C

**实施例 7:** 螺[(5S)-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]

从蝙蝠葛根茎所得乙醇提取液开始, 通过硅胶色谱法分离到标题化合物。

**熔点:** 174-176°C

**实施例 8:** 螺[(4S, 5S)-4-羟基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮]

将实施例 1 步骤 A 所得化合物(50mg)溶于 THF (15ml), 在环境温度下与 LiAlH<sub>4</sub> 搅拌 2 小时。将粗反应混合物用水稀释, 用 CHCl<sub>3</sub> 萃取, 然后经过硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物。

50

**实施例 9:** 螺[(4R, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2, 4-二氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-7-甲氧基-8-硫杂双环[2.2.1]-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H, 6H-茛-5, 6-二酮]

程序同实施例 6 (在同一反应顺序的过程中生成两种化合物(实施例 6 和 9))。

熔点: 214-216°C

### 本发明化合物的药理学研究

#### 实施例 A: 急性毒性研究

评价对每组 8 只小鼠(26±2g)口服给药后的急性毒性。在处理后的第一天的过程中定时观察动物,以后每天观察一次达两周。评价 LD<sub>50</sub> (导致 50% 动物死亡的剂量),证明本发明化合物的低毒性。

#### 实施例 B: 小鼠 Morris 水迷宫试验

利用小鼠 Morris 水迷宫试验(Morris 等, Nature (自然), 1986, 319, 774-776) 评价本发明化合物的抗遗忘作用,以东莨菪碱作为遗忘剂。使用雌性或雄性 Kumming 种小鼠 (18-24g, 上海实验动物中心)。将小鼠放置在水迷宫(80×50×20cm)上,训练它们找到平台。一天的习惯期之后,每只小鼠每天接受 3 次训练达七天。训练小鼠达到在 20 秒内找到平台并且进入死端的错误<2 的标准。一旦小鼠满足该标准,减少训练至每天一次,直至所有小鼠都满足该标准。将经过训练的小鼠随机分组。将待研究的化合物溶于蒸馏水,在行为试验之前 40 分钟通过口服途径给药。在试验前 30 分钟注射东莨菪碱(5mg/kg, i.p.)。记录错误的次数和到达平台的时间。数据以平均±s.e.m.表示。利用 ANOVA 进行统计学分析,然后进行 Duncan 氏多范围检验。

结果证明,本发明化合物在小鼠 Morris 水迷宫试验中能够以剂量依赖性方式(20-100mg/kg)抵抗东莨菪碱诱导的记忆下降,这说明这类化合物具有抗遗忘性能。

#### 实施例 C: Wistar 大鼠的社会认知

社会认知试验最初在 1982 年由 THOR 和 HOLLOWAY 描述过(J.

Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), 随后由不同的作者 (DANTZER 等, Psychopharmacology (精神药理学), 1987, 91, 363-368; PERIO 等, Psychopharmacology (精神药理学), 1989, 97, 262-268) 提出用于研究新化合物的记忆认知作用。该试验基于大鼠嗅觉记忆的自然表达和遗忘的自然趋势, 通过成年大鼠对幼年同种动物的认识来评价记忆力。随机取幼年大鼠 (21 天), 在喂养成年大鼠的笼子内放置 5 分钟。借助视频装置, 实验者观察成年大鼠的社会认知行为, 测量总持续时间。然后从成年大鼠笼子内取出幼年大鼠, 放置在自己的笼子内直至第二次引入。对成年大鼠给以供试化合物, 2 小时后再次接触幼年大鼠 (5 分钟)。然后再次观察社会认知行为, 测量持续时间。评估标准是 2 次遭遇“认识”时间之差( $T_2 - T_1$ ), 以秒表示。

所得结果显示, 对于 3 至 30mg/kg 的剂量, 差值( $T_2 - T_1$ )为(-20)s 至 (-45)s, 这表明本发明化合物大大增强记忆力。

#### 实施例 D: Wistar 大鼠的物体认识

Wistar 大鼠的物体认识试验最初是由 ENNACEUR 和 DELACOUR 开发的 (Behav. Brain Res. (行为与脑研究), 1988, 31, 47-59)。该试验基于动物的自发探索活动, 在人类中具有偶然记忆的特征。本记忆试验对衰老 (SCALI 等, Eur. J. Pharmacol. (欧洲药理学杂志), 1997, 325, 173-180) 和胆碱能功能障碍 (BARTOLINI 等, Pharm. Biochem. Behav. (药理学、生化学与行为), 1996, 53(2), 277-283) 是敏感的, 基于对 2 个形状相当近似的物体的探索上的差异——一个是熟悉的, 另一个是新的。试验之前, 使动物适应环境 (没有物体的罩子)。在第一阶段, 将大鼠放置在罩子内 (3 分钟), 其中有 2 个完全相同的物体。测量对每个物体的探索持续时间。在 24 小时后的第二阶段 (3 分钟), 将 2 个物体之一用新的物体代替。测量对每个物体的探索持续时间。评估标准是在第二阶段过程中对新物体与对熟悉物体的探索时间之差 $\delta$ , 以秒表示。预先在每个阶段之前 30 分钟通过 IP 途径用载体处理的对照动物以完全相同的方式探索熟悉物体和新物体, 这说明已经遗忘前面引入的物体。用促进记忆认知的化合物处理的动物优先探索新物体, 这说明还记得前面引入的物体。

所得结果显示, 对于 3 至 30mg/kg 的剂量, 差值 $\delta$ 为 5 至 10s, 这表明本发明化合物大大增强记忆力。

#### 实施例 E: 药物组合物

制备 1000 片片剂 (每片含有 10mg 活性成分) 的配方:

螺[(4S, 5S)-4-羟基-3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮-5:3(2S)-2-氯-3aS, 7aS-((2, 3)-1-甲基吡咯烷)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 3a, 4, 7a-六氢-5H-茚-5-酮肟] (实施例 4) ..... 10g  
 羟丙基纤维素 ..... 2g  
 小麦淀粉 ..... 10g  
 乳糖 ..... 100g  
 硬脂酸镁 ..... 3g  
 滑石 ..... 3g